

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-213867

(43)Date of publication of application : 07.08.2001

(51)Int.Cl.

C07D239/47  
C07D473/16  
C07D473/34  
C07D473/40  
// G07M 7:00

(21)Application number : 2000-018777

(71)Applicant : DAISO CO LTD

(22)Date of filing : 27.01.2000

(72)Inventor : YAEGASHI KEISUKE  
FURUKAWA YOSHIRO  
YOSHIMOTO HIROSHI

(54) METHOD FOR PRODUCING 9-(2-HYDROXYALKYL)PURINE DERIVATIVE AND 1-(2-HYDROXYALKYL)PYRIMIDINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a simple method for producing a 9-(2-hydroxyalkyl)purine derivative and a 1-(2-hydroxyalkyl)pyrimidine derivative useful as synthetic intermediates of medicines, agrochemicals, etc.

SOLUTION: This method for producing the 9-(2-hydroxyalkyl)purine derivative [represented by formula (4)] or the 1-(2-hydroxyalkyl)pyrimidine derivative [represented by formula (5)] is characterized by reacting a 1,3-dioxolane-2-on derivative [represented by formula (1)] with a purine derivative or a pyrimidine derivative in the presence of a fluoride salt such as cesium fluoride (wherein, R<sup>1</sup> to R<sup>4</sup> are each H, an alkyl, an aralkyl, an aryl or the like; and X<sup>1</sup> to X<sup>6</sup> are each H, a halogen, amino, hydroxyl, an alkyl, an alkoxy, an alkylthio, an alkylcarbonylamino or the like).



(1)



(4)



(5)

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

28.01.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the

examiner's decision of rejection or application  
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3675274

[Date of registration]

13.05.2005

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2 \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

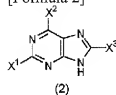
[Claim 1] 1, the 3-dioxolane-2-ON derivative which are shown by the following formula (1);

[Formula 1]



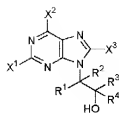
(-- among a formula, it differs and R1, R2, R3, and R4 express the same, the straight chain permuted by the aryl group which is not permuted [ the aralkyl radical which is not permuted / a hydrogen atom, a straight chain, branching or an annular alkyl group, a permutation, or / permutation, or ] or the alkoxy group, the  $\pi$  permutation amino group, or the alkylthio group, or a branching alkyl group.) -- pyrimidine derivative; shown by the pudding derivative shown by the following formula (2), or the following formula (3)

[Formula 2]

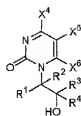


(X1, X2, X3, X4, X5, and X6 among a formula) the same -- or -- differing -- a hydrogen atom, a halogen atom, the amino group, and a hydroxyl group -- the alkyl carbonylamino radical which is not permuted [ a straight chain, branching or an annular alkyl group an alkoxy group, an alkylthio group, a permutation or ], an alkoxy carbonylamino radical, the aralkyl amino group, an aryl carbonylamino radical, or an aralkyloxy carbonylamino radical is expressed. 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative shown by 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative shown by the following formula (4) characterized by making it react under fluoride salt existence, or the following formula (5);

[Formula 3]



(4)



(5)

(-- the inside R1, R2, R3, R4, X1, X2, X3, X4, X5, and X6 of a formula means the same thing as the above.) -- manufacturing method.

[Claim 2] The manufacturing method of 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative according to claim 1 whose fluorine salt is the alkali-metal salt or alkaline-earth-metal salt of a fluorine, or 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative.

[Claim 3] The manufacturing method of 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative according to claim 1 or 2 whose fluorine salt is cesium fluoride or a potassium fluoride, or 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative.

[Claim 4] The manufacturing method of 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative according to claim 1 to 3 using N,N-dimethylformamide or dimethyl sulfoxide as a reaction solvent, or 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative.

[Claim 5] The manufacturing method of the optical-activity 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative by the approach according to claim 1 to 4 a 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative is the optically active substance, or an optical-activity 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative.

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## DETAILED DESCRIPTION

### [Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the manufacturing method of 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative useful as synthetic intermediate fields, such as physic and agricultural chemicals, and 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative.

[0002]

[Description of the Prior Art] 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative and 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative which embellished the purine base and pyrimidine base which are a configuration base of a nucleic acid are a compound useful as synthetic intermediate fields, such as physic and agricultural chemicals. although many reports of the manufacturing method of these derivatives are various, call it an efficient process in it -- the approach to which a 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative, a pudding derivative, or a pyrimidine derivative is made to react as one of the \*\*\*\*\* is mentioned. the approach (Tetrahedron Lett.39 and 1853 (1998) --) to which (1) adenine and (R)-1 and 2-propylene carbonate are made to specifically react under sodium-hydroxide existence (2) The approach to which 6-(N-pyrrolyl) pudding and propylene carbonate are made to react under a sodium hydroxide or sodium hydride existence (Nucleosides & Nucleotides, 15, and 937 (1996)), And the approach (J.Chem.Soc. and Perkin Trans.I and 1266 (1977)) to which (3) pudding derivative and ethylene carbonate are made to react under tetraethylammonium iodide existence is mentioned.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, they were not necessarily satisfying approaches -- the by-product other than the specified substance generates any of these approaches.

[0004]

[Means for Solving the Problem] If this invention persons make the pyrimidine derivative shown by the pudding derivative shown by the 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative shown by the after-mentioned formula (1), and the after-mentioned formula (2), or the after-mentioned formula (3) as a result of inquiring wholeheartedly react to the bottom of fluorine salt existence It came to complete a header and this invention for the ability of 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative shown by 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative shown by the after-mentioned formula (4) which selectivity improves as the purpose simple, or the after-mentioned formula (5) to be manufactured.

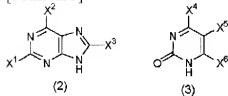
[0005] That is, this invention is a 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative shown by the following formula (1);

[Formula 4]



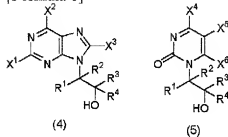
(-- it differs and the inside R1, R2, R3, and R4 of a formula expresses the same, the straight chain permuted by the aryl group which is not permuted [ the aralkyl radical which is not permuted / a hydrogen atom, a straight chain, branching or an annular alkyl group a permutation, or /, a permutation, or ] or the alkoxy group, the II permutation amino group, or the alkylthio group, or a branching alkyl group.) -- pyrimidine derivative; shown by the pudding derivative or the following type (3) expressed with the following type (2)

[Formula 5]



(X1, X2, X3, X4, X5, and X6 among a formula) the same -- or -- differing -- a hydrogen atom, a halogen atom, the amino group, and a hydroxyl group -- the alkyl carbonylamino radical which is not permuted [ a straight chain, branching or an annular alkyl group an alkoxy group, an alkylthio group, a permutation or ], an alkoxy carbonylamino radical, the aralkyl amino group, an aryl carbonylamino radical, or an aralkyloxy carbonylamino radical is expressed. 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative shown by 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative shown by the following formula (4) characterized by making it react under fluorine salt existence, or the following formula (5);

[Formula 6]

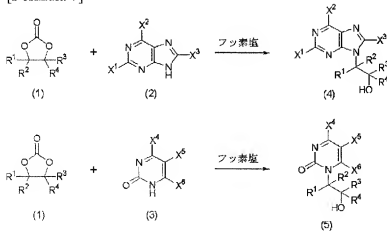


(-- the inside R1, R2, R3, R4, X1, X2, X3, X4, X5, and X6 of a formula means the same thing as the above.) -- it is related with a manufacturing method.

[0006] this invention approach is shown by the following reaction formula.

[0007]

[Formula 7]



[0008] Hereafter, it explains to a detail per this invention approach. In a formula (1), the radical shown by R1, R2, R3, and R4 You may be a radical which is different even if it is the same radical mutually. Specifically The annular alkyl group of the carbon numbers 3-7, such as a straight chain of the carbon numbers 1-6, such as a hydrogen atom, methyl, ethyl, and isopropyl, or branching alkyl, and cyclo propyl, The aralkyl radical which is not permuted [ permutations, such as benzyl, methylbenzyl, and methoxybenzyl, or ], The aryl group which is not permuted [ permutations, such as phenyl, tolyl and a methoxyphenyl radical, or ], The alkyl group of the carbon numbers 1-6 permuted by alkoxy groups, such as methoxymethyl, methoxy ethyl, benzyloxymethyl, benzyloxy ethyl, and trityl oxymethyl, The alkyl group of the carbon numbers 1-6 permuted by alkylthio groups, such as an alkyl group of the carbon numbers 1-6 permuted by N, such as dimethyl aminomethyl, piperidino ethyl, and morpholino ethyl, and N-II permutation amino group and methyl thiomethyl, and methylthio ethyl, is mentioned.

[0009] In a formula (2) and a formula (4), the radical shown by X1, X2, and X3, and the radical shown by X4, X5, and X6 in a formula (3) and a formula (5) You may be a radical which is different even if it is the same radical mutually. As an example Halogen atoms, such as a hydrogen atom, a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine, the amino group, The straight chain or branching alkyl groups of carbon numbers 1-6, such as a hydroxyl group, methyl, ethyl, and isopropyl, The alkoxy group of the carbon numbers 1-6, such as annular alkyl group [ of the carbon numbers 3-7, such as cyclo propyl, ], methoxy, and ethoxy , propoxy, The alkylthio group of the carbon numbers 1-6, such as a methylthio, ethyl thio, isopropyl thio, and cyclohexyl thio, The alkyl carbonylamino radical of the carbon numbers 2-6 which are not permuted [ permutations, such as acetylamino, chloro acetylamino, and t-butyl carbonylamino, or ], The alkyl carbonylamino radical of the carbon numbers 2-6 which are not permuted [ permutations, such as methoxycarbonylamino, 2 and 2, 2-TORIKURORO ethoxycarbonylamino, and t-butoxycarbonylamino, or ], The aralkyl amino group which is not permuted [ permutations, such as benzylamino, 4-methoxy benzylamino, and a trityl amino group, or ], The aryl carbonylamino radical which is not permuted [ permutations, such as benzoylamino and 4-methoxybenzoylamino, or ], And the aralkyloxy carbonylamino radical which is not permuted [ permutations, such as benzyloxycarbonylamino and 4-chloro benzyloxycarbonylamino, or ] is mentioned.

[0010] The amount of a pudding derivative (2) or the pyrimidine derivative (3) used is 0.5Eq or more to a 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative (1), and is 0.9-1.1Eq still more preferably 0.8-1.5Eq preferably.

[0011] As a fluorine salt used for this reaction, the quaternary ammonium salt of a fluorine, the alkali-metal salt of a fluorine, or the alkaline-earth-metal salt of a fluorine is the alkali-metal salt of a fluorine, or an alkaline-earth-metal salt of a fluorine desirable especially preferably. In addition, even if it uses what was supported to still more suitable support even if it used these independently and having been used with two or more kinds of mixture, it can react similarly. as the quaternary ammonium salt of a fluorine -- a tetramethylammonium full ora -- the id and a tetraethylammonium full ora -- the id, tetrabutylammoniumfluoride, tetra-octyl ammonium FURUORAIDO, and benzyl trimethylammonium full ORAIDO are mentioned. As an alkali-metal salt of a fluorine, a sodium fluoride, a potassium fluoride, and cesium fluoride are mentioned, and magnesium fluoride and a calcium fluoride are mentioned as an alkaline-earth-metal salt of a fluorine. Moreover, as what can be used as support, what embellished a zeolite, an alumina, silica gel, molecular sieves, and them is mentioned. To a 1 of reaction substrate, and 3-dioxolane-2-ON derivative (1), 0.001-10Eq is desirable especially desirable, and the amount of the fluorine salt used is 0.01-1Eq. It is economically disadvantageous, although advance of a reaction is very slow and may use it exceeding 10Eq in 0.001Eq or less. Moreover, since a superfluous fluorine salt becomes insoluble depending on a solvent, churning becomes difficult.

[0012] As a solvent used in case this reaction is performed, although chlorine-based solvents, these mixed solvents, etc., such as ether system solvents, such as aprotic polar solvents, such as N,N-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide, a jig lime, a TORIGU lime, 1,4-dioxane, 1, 2-dimethoxyethane, and t-butyl methyl ether, chloroform, and a dichloroethane, are mentioned, they are N,N-dimethylformamide and dimethyl sulfoxide preferably.

[0013] Reaction temperature is to the reflux temperature of 0-degreeC - a solvent, and it is 100-degreeC-150-degreeC preferably. After reaction termination distills off insoluble matter, such as a metal salt of a fluorine, under reduced pressure of filtering out and a superfluous solvent, and can obtain 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative (4) or 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative (5) which yield is good simple by performing purification processing of distillation, recrystallization, a silica gel column chromatography, etc., and targets residue.

[0014] If the optically active substance of a 1 and 3-dioxolane-2-ON derivative (1) is used as a raw material of this reaction, optical activity 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative or optical activity 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative will be obtained. In this case, a racemization reaction hardly occurs during a reaction.

[0015]

[Embodiment of the Invention] Although an example explains this invention concretely below, this invention is not limited to these examples.

[0016] 337mg [ of cesium fluorides ] (2.22mmol) and (R)-propylene carbonate 12.5g (0.122 mols, optical-purity 99%ee) is added to a manufacture adenine 15.0g [ of an example 1(R)-9-(2-hydroxypropyl) adenine ] (0.111 mols) N,N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 9 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-9-(2-hydroxypropyl) adenine 19.7g (92% of yield, optical-purity 99% ee) of a title was obtained.

[0017] Example 2 (R) 269mg [ of cesium fluorides ] (1.77mmol) and (R)-propylene carbonate 9.93g (97.3mmol, optical-purity 99%ee) is added to a manufacture 2-amino-6-chloropurine 15.0g [ of a -2-amino-6-chloro-9-(2-hydroxypropyl) pudding ] (88.5mmol) dimethyl sulfoxide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 11 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-2-amino-6-chloro-9-(2-hydroxypropyl) pudding 17.9g (89% of yield, optical-purity 99%ee) of a title was obtained.

[0018] 405mg [ of cesium fluorides ] (2.66mmol) and (R)-propylene carbonate 15.0g (0.147 mols, optical-purity 99%ee) is added to a manufacture 2-aminoadenine 20.0g [ of an example 3(R)-2-amino-9-(2-hydroxypropyl) adenine ] (0.133 mols) dimethyl sulfoxide (100mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 11 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-2-amino-9-(2-hydroxypropyl) adenine 25.2g (91% of yield, optical-purity 99%ee) of a title was obtained.

[0019] 337mg [ of cesium fluorides ] (2.22mmol), (S)-4-benzyloxymethyl -1, and 3-dioxolane-22-ON 25.4g (0.122 mols, optical-purity 98%ee) is added to a manufacture adenine 15.0g [ of an example 4(R)-9-(3-benzyloxy-2-hydroxypropyl) adenine ] (0.111 mols) N,N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 9 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-9-(3-benzyloxy-2-hydroxypropyl) adenine 30.6g (92% of yield, optical-purity 98%ee) of a title was obtained.

[0020] 337mg [ of cesium fluorides ] (2.22mmol), (R)-4-trityl oxy-methyl -1, and 3-dioxolane-22-ON 44.0g (0.122 mols, optical-purity 98%ee) is added to a manufacture adenine 15.0g [ of an example 5(S)-9-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl) adenine ] (0.111 mols) N,N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 10 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (S)-9-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl) adenine 45.1g (90% of yield, optical-purity 98%ee) of a title was obtained.

[0021] 410mg [ of cesium fluorides ] (2.70mmol) and (R)-propylene carbonate 15.2g (0.149 mols, optical-purity 99%ee) is added to a manufacture cytosine 15.0g [ of an example 6(R)-1-(2-hydroxypropyl) cytosine ] (0.135 mols) N,N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 9 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-1-(2-hydroxypropyl) cytosine 19.2g (84% of yield, optical-purity 99% ee) of a title was obtained.



[0022] An example 7 (R)-4-benzylamino-2-keto-1-(2-hydroxypropyl)-1, manufacture 4-benzylamino-2-keto of a 2-dihydropyrimidine - in a 1 and 2-dihydropyrimidine 20.0g (99.4mmol) N.N-dimethylformamide (100mL) solution 302mg [ of cesium fluorides ] (1.99mmol) and (R)-propylene carbonate 11.2g (0.109 mols, optical-purity 99%ee) is added one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 10 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-4-benzylamino-2-keto-1-(2-hydroxypropyl)-1 of title and 2-dihydropyrimidine 24.5g (95% of yield, optical-purity 99%ee) was obtained.

[0023] Example 8(R)-4-ethoxy-2-keto-1-(2-hydroxypropyl)-1, manufacture 4-ethoxy-2-keto of a 2-dihydropyrimidine - in a 1 and 2-dihydropyrimidine 20.0g (0.143 mols) N.N-dimethylformamide (100mL) solution 434mg [ of cesium fluorides ] (2.85mmol) and (R)-propylene carbonate 16.0g (0.157 mols, optical-purity 99%ee) is added one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 10 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-4-ethoxy-2-keto-1-(2-hydroxypropyl)-1 of title and 2-dihydropyrimidine 25.7g (91% of yield, optical-purity 99%ee) was obtained.

[0024] 410mg [ of cesium fluorides ] (2.70mmol), (S)-4-benzoyloxymethyl -1, and 3-dioxolanc-2-ON 30.9g (0.149 mols, optical-purity 98%ee) is added to a manufacture cytosine 15.0g [ of an example 9(R)-1-(3-benzoyloxy-2-hydroxypropyl) cytosine ] (0.135 mols) N.N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 9 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (R)-1-(3-benzoyloxy-2-hydroxypropyl) cytosine 30.9g (83% of yield, optical-purity 98%ee) of a title was obtained.

[0025] 410mg [ of cesium fluorides ] (2.70mmol), (R)-4-trityl oxymethyl -1, and 3-dioxolanc-2-ON 53.5g (0.149 mols, optical-purity 98%ee) is added to a manufacture cytosine 15.0g [ of an example 10(S)-1-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl) cytosine ] (0.135 mols) N.N-dimethylformamide (75mL) solution one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 11 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (S)-1-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl) cytosine 47.3g (82% of yield, optical-purity 98%ee) of a title was obtained.

[0026] An example 11 (S)-4-benzoylamino-2-keto-1-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl) -1, manufacture 4-benzoylamino-2-keto of a 2-dihydropyrimidine - in a 1 and 2-dihydropyrimidine 25.0g (0.116 mols) N.N-dimethylformamide (125mL) solution 353mg [ of cesium fluorides ] (2.32mmol), (R)-4-trityl oxymethyl -1, and 3-dioxolanc-2-ON 46.1g (0.128 mols, optical-purity 98%ee) is added one by one, and it agitates by bottom 140-degreeC of an argon air current for 10 hours. After condensing reaction mixture under reduced pressure, the silica gel column chromatography refined residue and (S)-4-benzoylamino-2-keto-1-(2-hydroxy-3-trityl oxy-propyl)-1 of title and 2-dihydropyrimidine 57.4g (93% of yield, optical-purity 98%ee) was obtained.

[0027]

[Effect of the Invention] By enforcing this invention approach, it is made simple, yield is good, and 9-(2-hydroxyalkyl) pudding derivative (4) and 1-(2-hydroxyalkyl) pyrimidine derivative (5) which are made into the purpose can be manufactured, without causing most racemization in the case of the optically active substance.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-213867

(P2001-213867A)

(43) 公開日 平成13年8月7日 (2001.8.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup> C 0 7 D 239/47 473/16 473/34 473/40 // C 0 7 M 7:00	識別記号 3 1 1	F I C 0 7 D 239/47 473/16 473/34 473/40 C 0 7 M 7:00 審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 6 頁)	サーチコード <sup>*</sup> (参考) Z 3 1 1
(21) 出願番号 (22) 出願日	特願2000-18777(P2000-18777) 平成12年1月27日(2000.1.27)	(71) 出願人 ダイソー株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 (72) 発明者 八重樫 啓介 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内 (72) 発明者 古川 喜朗 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内 (72) 発明者 吉本 寛 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号 ダイソー株式会社内 (74) 代理人 100062144 弁理士 青山 葆 (外2名)	

(54) 【発明の名称】 9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体および1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法

(57) 【要約】

【課題】 9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体および1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の簡便な製造法。

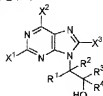
【解決手段】 1,3-ジオキサソラン-2-オン誘導体(1)とプリン誘導体またはピリミジン誘導体とをフッ

化セシウムなどのフッ素塩存在下で反応させることを特徴とする9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体(4)または1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体(5)の製造法。

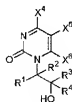
【化1】



(1)



(4)



(5)

(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、アルキル基、アラルキル基、アリール基などを表し、X<sup>1</sup>・X<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルコキシ

基、アルキルチオ基、アルキルカルボニルアミノ基などを表す。)

## 【特許請求の範囲】

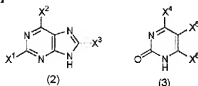
【請求項1】 下記式(1)で示される1, 3-ジオキサソラン-2-オン誘導体；

【化1】



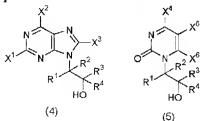
(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なって、水素原子、直鎖、分岐もしくは環状アルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、またはアルコキシ基、ジ置換アミノ基あるいはアルキルチオ基で置換された直鎖もしくは分岐アルキル基を表す。)と下記式(2)で示されるプリン誘導体または下記式(3)で示されるピリミジン誘導体；

【化2】



(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>およびX<sup>6</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、直鎖、分岐もしくは環状アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルポニルアミノ基、アルコキシアルポニルアミノ基、アラルキルアミノ基、アリアルルポニルアミノ基、またはアラルキルオキシアルポニルアミノ基を表す。)とを、フッ素塩存在下で反応させることを特徴とする下記式(4)で示される9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または下記式(5)で示される1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体；

【化3】



(式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>およびX<sup>6</sup>は前記と同じものを意味する。)の製造法。

【請求項2】 フッ素塩がフッ素のアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である請求項1に記載の9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項3】 フッ素塩がフッ化セシウムまたはフッ化カリウムである請求項1または2に記載の9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法。

【請求項4】 反応溶媒としてN、N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドを用いる請求項1~3のいずれかに記載の9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法。

10 【請求項5】 1, 3-ジオキサソラン-2-オン誘導体が光学活性体である請求項1~4のいずれかに記載の方法による光学活性9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または光学活性1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬、農業などの合成中間体として有用な9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体および1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】核酸の構成塩基であるプリン塩基およびピリミジン塩基を修飾した9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体および1-(2-ヒドロキシアルキル)ピリミジン誘導体は、医薬、農業などの合成中間体として有用な化合物である。これらの誘導体の製造法に関する報告は数多く多様であるが、その中で効率的な製法とよべるものの一つとして1, 3-ジオキサソラン-2-オン誘導体とプリン誘導体またはピリミジン誘導体とを反応させる方法が挙げられる。具体的には、(1)アデニンと(2)1, 2-アプロピレンカーボネートを水酸化ナトリウム存在下で反応させる方法(Tetrahedron Lett. 39, 1853 (1998))、(2)6-(N-ピロリル)プリンとアプロピレンカーボネートを水酸化ナトリウムあるいは水酸化ナトリウム存在下で反応させる方法(Nucleosides & Nucleotides, 15, 937 (1996))、および(3)プリン誘導体とエチレンカーボネートをテトラエチルアンモニウムヨード存在下で反応させる方法(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1266 (1977))が挙げられる。

40 【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらのいずれの方法も目的物の他に副産物が生成するなど、必ずしも満足のいく方法ではなかった。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意検討した結果、後記式(1)で示される1, 3-ジオキサソラン-2-オン誘導体と後記式(2)で示されるプリン誘導体または後記式(3)で示されるピリミジン誘導体とをフッ素塩存在下で反応させると、選択的に簡便に目的とする後記式(4)で示される9-(2-ヒドロキシ

3

4

アルキル)プリン誘導体または後記式(5)で示される1-(2-ヒドロキシルアルキル)ピリミジン誘導体を製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】すなわち、本発明は、下記式(1)で示される1, 3-ジオキソラン-2-オン誘導体；

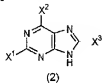
【化4】



(1)

(式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、同一または異なつて、水素原子、直鎖、分岐もしくは環状アルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、またはアルコキシ基、ジ置換アミノ基あるいはアルキルチオ基で置換された直鎖もしくは分岐アルキル基を表す。)と下記式(2)で表されるプリン誘導体または下記式(3)で示されるピリミジン誘導体；

【化5】



(2)



(3)

20

(式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>およびX<sup>6</sup>は前記と同じものを意味する。)の製造法に関する。

【0006】本発明方法は下記反応式で示される。

【0007】

【化7】



(1)



(2)

フッ素塩



(4)



(1)



(3)

フッ素塩



(5)

【0008】以下、本発明方法につき詳細に説明する。式(1)において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>で示される基は、互いに同じ基であっても異なる基であってもよく、具体的には、水素原子、メチル、エチル、イソプロピルなどの炭素数1~6の直鎖もしくは分岐アルキル基、シクロプロピルなどの炭素数3~7の環状アルキル基、ベンジル、メチルベンジル、メトキシベンジルなどの置換もしくは無置換のアラルキル基、フェニル、トリル、メトキシフェニル基などの置換もしくは無置換のアリール基、メトキシメチル、メトキシエチル、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、トリルオキシメチルなどのアルコキシ基で置換された炭素数1~6のアルキル基、※50

※ジメチルアミノメチル、ビピリジノエチル、モルホリノエチルなどのN、N-ジ置換アミノ基で置換された炭素数1~6のアルキル基、およびメチルチオメチル、メチルチオエチルなどのアルキルチオ基で置換された炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。

【0009】式(2)および式(4)において、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>で示される基と、式(3)および式(5)において、X<sup>4</sup>、X<sup>5</sup>およびX<sup>6</sup>で示される基は、互いに同じ基であっても異なる基であってもよく、具体例としては、水素原子、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子、アミノ基、水酸基、メチル、エチル、イソプロピルなどの炭素数1~6の直鎖もしくは分岐アルキル

基、シクロプロピルなどの炭素数3〜7の環状アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの炭素数1〜6のアルコキシ基、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ、シクロヘキシルチオなどの炭素数1〜6のアルキルチオ基、アセチルアミノ、クロロアセチルアミノ、トープチルカルボニルアミノなどの置換もしくは無置換の炭素数2〜6のアルキルカルボニルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ、トープチルカルボニルアミノなどの置換もしくは無置換の炭素数2〜6のアルキルカルボニルアミノ基、ベンジルアミノ、4-メトキシベンジルアミノ、トリチルアミノ基などの置換もしくは無置換のアラルキルアミノ基、ベンゾイルアミノ、4-メトキシベンゾイルアミノなどの置換もしくは無置換のアラルカルボニルアミノ基、およびベンジルオキシカルボニルアミノ、4-クロロベンジルオキシカルボニルアミノなどの置換もしくは無置換のアラルキルオキシカルボニルアミノ基が挙げられる。

【0010】プリン誘導体(2)またはビリジンジオキサン(3)の使用量は1, 3-ジオキソラン-2-オン誘導体(1)に対して0.5当量以上であり、好ましくは0.8〜1.5当量、さらに好ましくは0.9〜1.1当量である。

【0011】本反応に使用されるフッ素塩としては、フッ素の四級アンモニウム塩、フッ素のアルカリ金属塩またはフッ素のアルカリ土類金属塩が好ましく、特に好ましくはフッ素のアルカリ金属塩またはフッ素のアルカリ土類金属塩である。なお、これらを単独で用いても2種類以上の混合物で用いても、さらには適当な担体に担持したものを用いても同様に反応を行うことができる。フッ素の四級アンモニウム塩としては、テトラメチルアンモニウムフルオリド、テトラエチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラオクチルアンモニウムフルオリド、ベンジルトリメチルアンモニウムフルオリドが挙げられる。フッ素のアルカリ金属塩としてはフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムが挙げられ、フッ素のアルカリ土類金属塩としてはフッ化マグネシウム、フッ化カルシウムが挙げられる。また、担体として用いることのできるものとしては、ゼオライト、アルミナ、シリカゲル、モレキュラーシーブスおよびそれらを修飾したものが挙げられる。フッ素塩の使用量は、反応基質の1, 3-ジオキソラン-2-オン誘導体(1)に対して0.001〜10当量が好ましく、特に好ましくは0.01〜1当量である。0.001当量以下では反応の進行が非常に遅く、10当量を超えて使用してもよいが経済的に不利である。また、溶媒によっては過剰のフッ素塩が不溶となるため攪拌が困難となる。

【0012】本反応を行う際に使用される溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ

シド等の非プロトン性極性溶媒、ジブライム、トリブライム、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、トープチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロエタン等の塩素系溶媒およびこれらの混合溶媒等が挙げられるが、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドである。

【0013】反応温度は、0°C〜溶媒の還元温度までで、好ましくは100°C〜150°Cである。反応終了後は、フッ素の金属塩等の不溶物を除去、過剰の溶媒を減圧下に留去し、残渣を蒸留、再結晶、シリカゲルラムクロマトグラフィー等の精製処理を施すことにより、簡便に、収率よく、目的とする9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体(4)または1-(2-ヒドロキシアルキル)ビリジンジオキサン(5)を得ることができる。

【0014】本反応の原料として、1, 3-ジオキソラン-2-オン誘導体(1)の光学活性性を用いると光学活性な9-(2-ヒドロキシアルキル)プリン誘導体または光学活性な1-(2-ヒドロキシアルキル)ビリジンジオキサンが得られる。この場合、反応中ラセミ化反応は殆ど起こらない。

【0015】

【発明の実施の形態】以下に実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 【0016】実施例1

(R)-9-(2-ヒドロキシプロピル)アデニンの製造

アデニン15.0g(0.111mol)のN, N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム337mg(2.22mmol)、(R)-プロピレンカーボネート12.5g(0.122mol、光学純度99% ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで9時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-9-(2-ヒドロキシプロピル)アデニン17.7g(収率92%、光学純度99% ee)を得た。

#### 【0017】実施例2

(R)-2-アミノ-6-クロロ-9-(2-ヒドロキシプロピル)プリンの製造  
2-アミノ-6-クロロプリン15.0g(88.5mmol)のジメチルスルホキシド(75mL)溶液に、フッ化セシウム269mg(1.77mmol)、(R)-プロピレンカーボネート9.93g(97.3mmol、光学純度99% ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで11時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-2-アミノ-6-クロロ-9-(2-ヒドロキシプロピル)プリン17.9g

(収率89%、光学純度99%ee)を得た。

#### 【0018】実施例3

(R)-2-アミノノ-9-(2-ヒドロキシプロピル)アデニンの製造

2-アミノノアデニン20.0g(0.133mol)のジメチルスルホキシド(100mL)溶液に、フッ化セシウム405mg(2.66mmol)、(R)-プロピレンカーボネート15.0g(0.147mol、光学純度99%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで1時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-2-アミノノ-9-(2-ヒドロキシプロピル)アデニン25.2g(収率91%、光学純度99%ee)を得た。

#### 【0019】実施例4

(R)-9-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)アデニンの製造  
アデニン15.0g(0.111mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム337mg(2.22mmol)、(S)-4-ベンジルオキシメチル-1,3-ジオキサラン-2-オン25.4g(0.122mol、光学純度98%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで9時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-9-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)アデニン30.6g(収率92%、光学純度98%ee)を得た。

#### 【0020】実施例5

(S)-9-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)アデニンの製造  
アデニン15.0g(0.111mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム337mg(2.22mmol)、(R)-4-トリチルオキシメチル-1,3-ジオキサラン-2-オン44.0g(0.122mol、光学純度98%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで10時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(S)-9-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)アデニン45.1g(収率90%、光学純度98%ee)を得た。

#### 【0021】実施例6

(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)シトシンの製造

シトシン15.0g(0.135mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム410mg(2.70mmol)、(R)-プロピレンカーボネート15.2g(0.149mol、光学純度99%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°C

で9時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-1-(2-ヒドロキシプロピル)シトシン19.2g(収率84%、光学純度99%ee)を得た。

#### 【0022】実施例7

(R)-4-ベンジルアミノ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジンの製造

4-ベンジルアミノ-2-ケト-1,2-ジヒドロピリミジン20.0g(99.4mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、フッ化セシウム302mg(1.99mmol)、(R)-プロピレンカーボネート11.2g(0.109mol、光学純度99%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで10時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-4-ベンジルアミノ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジン24.5g(収率95%、光学純度99%ee)を得た。

#### 【0023】実施例8

(R)-4-エトキシ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジンの製造  
4-エトキシ-2-ケト-1,2-ジヒドロピリミジン20.0g(0.143mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液に、フッ化セシウム434mg(2.85mmol)、(R)-プロピレンカーボネート16.0g(0.157mol、光学純度99%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで10時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-4-エトキシ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジン25.7g(収率91%、光学純度99%ee)を得た。

#### 【0024】実施例9

(R)-1-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)シトシンの製造

シトシン15.0g(0.135mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム410mg(2.70mmol)、(S)-4-ベンジルオキシメチル-1,3-ジオキサラン-2-オン30.9g(0.149mol、光学純度98%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで9時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(R)-1-(3-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシプロピル)シトシン30.9g(収率83%、光学純度98%ee)を得た。

#### 【0025】実施例10

(S)-1-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)シトシンの製造

シトシン15.0g(0.135mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(75mL)溶液に、フッ化セシウム4110mg(2.70mmol)、(R)-4-トリチルオキシメチル-1,3-ジオキサソラン-2-オン53.5g(0.149mol、光学純度98%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで11時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(S)-1-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)シトシン47.3g(収率82%、光学純度98%ee)を得た。

#### 【0026】実施例11

(S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジンの製造

4-ベンゾイルアミノ-2-ケト-1,2-ジヒドロピ

リミジン25.0g(0.116mol)のN,N-ジメチルホルムアミド(125mL)溶液に、フッ化セシウム353mg(2.32mmol)、(R)-4-トリチルオキシメチル-1,3-ジオキサソラン-2-オン46.1g(0.128mol、光学純度98%ee)を順次加え、アルゴン気流下140°Cで10時間撹拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して標題の(S)-4-ベンゾイルアミノ-2-ケト-1-(2-ヒドロキシ-3-トリチルオキシプロピル)-1,2-ジヒドロピリミジン57.4g(収率93%、光学純度98%ee)を得た。

#### 【0027】

【発明の効果】本発明方法を実施することにより、簡便にして、収率良く、光学活性体の場合、ラセミ化を殆ど起こすことなく、目的とする9-(2-ヒドロキシアリル)プリン誘導体(4)および1-(2-ヒドロキシアリル)ピリミジン誘導体(5)を製造できる。